

817



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61K 31/565</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/28905</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 22. December 1994 (22.12.94)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE94/00418</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 14. April 1994 (14.04.94)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 43 19 096.0 8. Juni 1993 (08.06.93) DE</p> <p>(71)(72) Anmelder und Erfinder: KUHL, Herbert [DE/DE]; Hotzelstrasse 18, D-63741 Aschaffenburg (DE). JUNG-HOFFMANN, Claudia [DE/DE]; Kaiserstrasse 67, D-61169 Friedberg (DE). EHRLICH, Marika [DE/DE]; Bahnhofstrasse 1, D-55234 Framersheim (DE).</p> <p>(74) Anwälte: GODDAR, Heinz usw.; Boehmert & Boehmert, Nordemann und Partner, Hollerallee 32, D-28209 Bremen (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, LU, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SK, UA, US, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE94/00418</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 14. April 1994 (14.04.94)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 43 19 096.0 8. Juni 1993 (08.06.93) DE</p> <p>(71)(72) Anmelder und Erfinder: KUHL, Herbert [DE/DE]; Hotzelstrasse 18, D-63741 Aschaffenburg (DE). JUNG-HOFFMANN, Claudia [DE/DE]; Kaiserstrasse 67, D-61169 Friedberg (DE). EHRLICH, Marika [DE/DE]; Bahnhofstrasse 1, D-55234 Framersheim (DE).</p> <p>(74) Anwälte: GODDAR, Heinz usw.; Boehmert & Boehmert, Nordemann und Partner, Hollerallee 32, D-28209 Bremen (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, LU, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SK, UA, US, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE94/00418</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 14. April 1994 (14.04.94)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 43 19 096.0 8. Juni 1993 (08.06.93) DE</p> <p>(71)(72) Anmelder und Erfinder: KUHL, Herbert [DE/DE]; Hotzelstrasse 18, D-63741 Aschaffenburg (DE). JUNG-HOFFMANN, Claudia [DE/DE]; Kaiserstrasse 67, D-61169 Friedberg (DE). EHRLICH, Marika [DE/DE]; Bahnhofstrasse 1, D-55234 Framersheim (DE).</p> <p>(74) Anwälte: GODDAR, Heinz usw.; Boehmert & Boehmert, Nordemann und Partner, Hollerallee 32, D-28209 Bremen (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, LU, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SK, UA, US, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>			
<p>(54) Title: OESTRIOL-CONTAINING HORMONAL AGENT FOR THE PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF ARTERIAL CONDITIONS IN HUMANS, METHOD OF PREPARING IT AND ITS USE</p> <p>(54) Bezeichnung: ESTRIOL ENTHALTENDES HORMONALES MITTEL ZUR PROPHYLAXE UND BEHANDLUNG ARTERIELLER ERKRANKUNGEN BEIM MANN, VERFAHREN ZU SEINER HERSTELLUNG UND DESSEN VERWENDUNG</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns a hormonal agent for the prophylaxis and treatment of arterial conditions in humans, the agent containing a weakly active natural oestrogen. The agent is characterized in that it contains oestriol and/or at least one oestriol-releasing compound such as an oestriol ester, oestriol ether or similar compound. The invention also concerns a method of preparing the agent and its use.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Hormonales Mittel zur Prophylaxe und Behandlung arterieller Erkrankungen beim Mann, mit einem Gehalt an einem schwach wirksamen natürlichen Östrogen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Estriol und/oder mindestens einer Estriol freisetzenden Verbindung, wie Estriolester, Estriolether oder dergleichen, Verfahren zu dessen Herstellung sowie dessen Verwendung.</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Estriol enthaltendes hormonales Mittel zur Prophylaxe und Behandlung arterieller Erkrankungen beim Mann, Verfahren zu seiner Herstellung und dessen Verwendung.

Die Erfindung betrifft ein hormonales Mittel zur Prophylaxe und Behandlung arterieller Erkrankungen beim Mann, mit einem Gehalt an einem natürlichen schwach wirksamen Östrogen, ein Verfahren zur Herstellung eines derartigen hormonalen Mittels sowie dessen Verwendung.

- 2 -

Das Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen ist bei Frauen im jüngeren und mittleren Alter weitaus geringer als bei Männern. Nach einer Ovariectomie bzw. nach der Menopause steigt das Risiko bei den Frauen stark an, wobei u. a. der Ausfall der Östrogene des Eierstocks eine kausale Rolle spielt. Ein protektiver Effekt der Östrogene gegenüber der Entwicklung einer Atherosklerose sowie gegenüber der Manifestation von Herz-Kreislaufkrankungen bei bestehender Atherosklerose ist durch viele klinische Untersuchungen belegt worden. Die Substitutionstherapie mit Östrogen verringert die Inzidenz arterieller Erkrankungen um etwa 50%, bringt die Symptome zum Verschwinden (Angina pectoris, zerebrale Ausfälle) und erhöht die 10-Jahres-Überlebensrate bei postmenopausalen Frauen mit schwerer Atherosklerose von 60% auf 97%.

In den Jahren zwischen 1966 und 1969 war in den U.S.A. eine groß angelegte nationale Studie begonnen worden, um einen möglichen therapeutischen Effekt natürlicher Östrogene bei Männern mit kardiovaskulären Erkrankungen zu untersuchen. Man verwendete damals konjugierte Östrogene, da diese durch ihren ausgeprägten hepatischen Effekt einen günstigen Einfluß auf den Fettstoffwechsel (Cholesterin- und Triglyceridspiegel) haben. Die Östrogenbehandlung der Männer wurde bei diesem Coronary Drug Project jedoch vorzeitig abgebrochen, als sich herausstellte, daß die Rate thromboembolischer Erkrankungen anstieg und die Mortalität im Vergleich zu unbehandelten Männern zunahm. Zwar war es zu einer Verbesserung der Fettstoffwechselformparameter gekommen, doch war durch den Effekt dieser Östrogene auf die Leber auch das Gerinnungssystem in ungünstiger Weise verändert worden. Darüber hinaus wurden unerwünschte Neben-

- 3 -

wirkungen wie Gynäkomastie (Brustentwicklung), testikuläre Atrophie sowie Verlust von Libido und Potenz festgestellt. Das stark wirksame natürliche Östrogen Estradiol, das auch zur Substitutionstherapie östrogenmangelbedingter Beschwerden und Erkrankungen der Frau eingesetzt wird und nur geringe Wirkungen auf die Blutgerinnung hat, löst ebenfalls solche Nebenwirkungen aus.

Die Schlußfolgerung aus diesen Erfahrungen war, daß es wegen der vorstehend beschriebenen Nebenwirkungen nicht möglich sei, bei Männern Östrogene oder konjugierte Östrogene zur Prophylaxe und Therapie arterieller Erkrankungen einzusetzen, weil bislang in der Fachwelt die einhellige Meinung besteht, daß nur solche natürlichen Östrogene zur Prophylaxe und Behandlung arterieller Erkrankungen bei Männern geeignet sind, die einerseits in den hepatischen Fettstoffwechsel eingreifen, andererseits aber dann auch gleichsam automatisch zu den beschriebenen unerwünschten Nebenwirkungen führen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein hormonales Mittel der eingangs genannten Art zu schaffen, welches unter Vermeidung der beschriebenen Nebenwirkungen die effektive Prophylaxe und Behandlung arterieller Erkrankungen beim Mann ermöglicht.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch ein Mittel der gattungsgemäßen Art gelöst, welches gekennzeichnet ist durch einen Gehalt an Estriol und/oder mindestens einer Estriol freisetzenden Verbindung, wie Estriolester, Estriolether oder dergleichen.

- 4 -

Dabei kann vorgesehen sein, daß eine zu verabreichende Tagesdosis einen derartigen Gehalt an Estriol und/oder mindestens einer Estriol freisetzenden Verbindung aufweist, daß im Blut der behandelten Person eine Estriolkonzentration von 50 bis 100 pg/ml einstellbar ist.

Die Erfindung schlägt auch ein Mittel zur oralen Applikation vor, welches gekennzeichnet ist durch zwei oder drei Tageseinheiten, die jeweils einen Gehalt an Estriol und/oder mindestens einer Estriol freisetzenden Verbindung von 2 bis 8 mg aufweisen.

Dabei kann vorgesehen sein, daß der Gehalt einer Tageseinheit an Estriol und/oder mindestens einer Estriol freisetzenden Verbindung etwa 6 mg beträgt.

Die Erfindung schlägt auch ein Mittel der beanspruchten Art vor, welches aus einer Zubereitung zur subkutanen Applikation besteht.

Dabei kann vorgesehen sein, daß die Zubereitung aus einem Alkohol-Wasser-Gel besteht.

Es kann auch vorgesehen sein, daß die Zubereitung aus einem Liposomenkonzentrat besteht.

Nach der Erfindung kann auch eine Zubereitung zur transdermalen Applikation vorgesehen sein.

Dabei wird vorgeschlagen, daß die Zubereitung ein Hautpflaster aufweist, welches das Estradiol und/oder mindestens eine Estriol freisetzende Verbindung enthält.

- 5 -

Die Erfindung sieht hierbei auch vor, daß das Hautpflaster einen Lösungsvermittler aufweist.

Dabei kann vorgesehen sein, daß der Lösungsvermittler Ethanol ist.

Nach der Erfindung keine derartige Zubereitung auch gekennzeichnet sein durch einen derartigen Gehalt der Zubereitung an Estriol und/oder mindestens einer Estriol freisetzenden Verbindung, daß täglich 50 bis 200 μ g Estriol durch die Haut absorbiert werden.

Die Erfindung schlägt ferner eine Zubereitung zur subkutanen Therapie vor, welche eine Anzahl einzeln unter die Haut implantierbarer Pellets aufweist.

Dabei kann vorgesehen sein, daß der Gehalt jedes Pellets an Estriol und/oder mindestens einer Estriol freisetzenden Verbindung 50 bis 100 mg beträgt.

Die Erfindung schlägt dabei auch vor, daß die Pellets einen Füllstoff wie z. B. Cholesterin aufweisen.

Nach der Erfindung kann das Mittel auch aus einer Zubereitung zur intramuskulären Therapie bestehen.

Dabei kann vorgesehen sein, daß die Zubereitung aus einer öligen Lösung von 10 bis 40 mg Estriol und/oder mindestens einer Estriol freisetzenden Verbindung besteht.

Auch kann vorgesehen sein, daß die Zubereitung aus einer wässrigen mikrokristallinen Suspension von Estriol und/oder

- 6 -

mindestens einer Estriol freisetzenden Verbindung besteht.

Die Erfindung schlägt auch ein Kombinationspräparat vor, welches zusätzlich einen Androgengehalt, wie z. B. Testosteron, aufweist.

Die Erfindung lehrt ferner ein Verfahren zum Herstellen eines hormonalen, einen Gehalt an natürlichem schwach wirksamen Östrogen aufweisenden Mittels zur Prophylaxe und Behandlung arterieller Erkrankungen beim Mann, welches sich dadurch auszeichnet, daß als natürliches Östrogen Estriol und/oder mindestens eine Estriol freisetzende Verbindung verwendet werden.

Schließlich lehrt die Erfindung auch die Verwendung des hormonalen Mittels zur Prophylaxe und Behandlung arterieller Erkrankungen beim Mann.

Der Erfindung liegt die überraschende Erkenntnis zugrunde, daß sich das schwache natürliche Östrogen Estriol zur wirksamen Prophylaxe und Behandlung arterieller Erkrankungen beim Mann eignet, obwohl es nicht, wie das bislang eingesetzte Estradiol, in den hepatischen Stoffwechsel eingreift. Unerwünschte Nebenwirkungen werden dabei vollständig vermieden. Die Wirkung beruht darauf, daß der günstige therapeutische Effekt der Östrogene bei der Prophylaxe bzw. der Behandlung der Atherosklerose und andere arterielle Erkrankungen nicht nur über ihren hepatischen Effekt auf den Fettstoffwechsel zustandekommt, sondern zum überwiegenden Teil auf der direkten Einwirkung der Östrogene auf die Gefäßwand beruht. Dabei bewirken die Östrogene eine Gefäßweiterung, verhindern bei bestehenden Gefäßschäden die

- 7 -

Vasokonstriktion, die das Entstehen einer Thrombose fördern würde, und verhindern die Plättchenaggregation (Bildung eines Blutgerinnsels). Darüber hinaus verhindern die Östrogene lokal in der Gefäßwand den Ablauf biochemischer und chemischer Prozesse, die zu einer ungünstigen Modifikation der Cholesterin enthaltenden Partikel (Low-density-Lipoproteine, LDL) führen, wodurch die Ablagerung von Cholesterin in der Arterienwand gefördert wird.

In dieser Hinsicht ist das schwache natürliche Östrogen Estriol ähnlich wirksam wie das natürliche stark wirksame Östrogen Estradiol. Es erweitert durch seine direkte Wirkung auf die Gefäßwand der Arterien, verhindert Vasospasmen bei vorhandenen Gefäßschäden und verhindert die chemische Modifikation der LDL. Dadurch ist es geeignet, die Entwicklung der Atherosklerose zu hemmen und bei bestehender Atherosklerose oder an deren kardiovaskulären Erkrankungen oder Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Bluthochdruck) das Auftreten entsprechender Symptome und Manifestationen (Angina-Anfall, Herzinfarkt, Schlaganfall) zu verhindern.

Im Gegensatz zu den stärker wirksamen Östrogenen wie Estradiol und die konjugierten Östrogene oder Estron bzw. Estronsulfat (welche teilweise oder überwiegend nach Umwandlung in Estradiol wirksam werden) hat Estriol keine Wirkungen auf die Leber, d. h. keinerlei ungünstigen Einfluß auf die Gerinnung. Dadurch erhöht sich nicht das Risiko thromboembolischer Erkrankungen. Darüber hinaus beeinträchtigt es als schwaches Östrogen nicht die Funktion des Hodens, die Libido und Potenz sowie die Brustentwicklung. Es hat zwar auch keine Wirkungen auf den Fettstoffwechsel, stellt aber wegen seiner ausgeprägten direkten Wirkungen auf die Gefäßwand ein

- 8 -

geeignetes Mittel zur Prophylaxe und Therapie arterieller Erkrankungen bei Männern dar. Estriol hat einen allgemeinen durchblutungssteigernden Effekt, fördert die Kollagensynthese in der Haut und in den Schleimhäuten und hat dadurch einen günstigen Effekt auf die Blase und Harnröhre. Da es als Abbauprodukt der stärker wirksamen natürlichen Östrogene im menschlichen Organismus entsteht - auch beim Mann -, ist nicht mit unerwarteten toxischen oder gesundheitssgefährdenden Nebenwirkungen zu rechnen.

Bei der Anwendung des Estriols für die Indikationen kommt es darauf an, eine mehr oder weniger gleichmäßige Konzentration des Estriols im Blut zu gewährleisten, die im Bereich zwischen 50 und 100 pg/ml liegt.

Geeignet ist dazu die orale Einnahme von Estriol bzw. von Verbindungen, die Estriol freisetzen (z. B. Estriolester), und zwar zweimal täglich (morgens und abends), wobei wegen der großen individuellen Unterschiede die Dosierung individuell angepaßt werden muß, z. B. zweimal 2 bis 6 mg.

Geeignet ist ferner die perkutane, die transdermale, die subkutane und die intramuskuläre Applikation von Estriol bzw. Verbindungen, die Estriol in gleichmäßiger Weise freisetzen.

Bei der perkutanen Behandlung wird z. B. ein Alkohol-Wasser-Gel oder ein Liposomenkonzentrat auf die Haut aufgetragen, welches Estriol enthält, wobei die betroffene Hautfläche für die Serumkonzentrationen des Estriols wichtiger ist als die aufgetragene Menge des Gels oder des Liposoms. Das Estriol diffundiert durch die Haut in den Kreislauf.

- 9 -

Bei der transdermalen Therapie werden Hauptpflaster verwendet, die Estriol oder Estriolverbindungen enthalten (mit oder ohne Lösungsvermittler wie z. B. Alkohol), die in die Haut diffundieren und in den Kreislauf gelangen (täglich 50 bis 200 μg).

Bei der subkutanen Therapie werden Pellets (Preßlinge) mit 50 oder 100 mg Estriol (mit oder ohne Zusätze wie z. B. Cholesterin) unter die Haut implantiert. Bei der intramuskulären Therapie werden ölige Lösungen oder wäßrige mikrokristalline Suspensionen des Estriols oder eines geeigneten Esters injiziert; dabei entsteht im Bereich der Injektionsstelle im Muskel ein Depot, von dem aus das Hormon kontinuierlich abgegeben wird.

Weitere Merkmale der Erfindung ergeben sich aus der nachstehenden Beschreibung, in der Beispiele erläutert sind.

Beispiel 1:

Zur Prophylaxe und Behandlung arterieller Erkrankungen wurde bei einer Gruppe von Versuchspersonen ein hormonales Mittel in Drageeform verwendet, wobei jedes Dragee 6 mg Estriol enthielt. Die behandelten Personen nahmen morgens und abends jeweils ein Dragee ein. Bei einjähriger Behandlung ergaben sich deutlich verbesserte Durchblutungswerte.

Beispiel 2:

Über einen Zeitraum von einem Vierteljahr wurde bei einer Gruppe von Männern wöchentliche Injektion von 10 mg Estriol intramuskulär appliziert, so daß bei allen Versuchspersonen

- 10 -

über den gesamten Behandlungszeitraum eine Estriolkonzentration im Blut von etwa 80 pg/ml einstellen ließ. Es wurde eine deutlich verbesserte Durchblutung festgestellt, ähnlich der Behandlung gemäß Beispiel 1.

Die in der vorstehenden Beschreibung und in den Ansprüchen offenbarten Merkmale der Erfindung können sowohl einzeln als auch in beliebiger Kombination für die Verwirklichung der Erfindung in ihren verschiedenen Ausführungsformen wesentlich sein.

- 11 -

1. Hormonales Mittel zur Prophylaxe und Behandlung arterieller Erkrankungen beim Mann, mit einem Gehalt an einem schwach wirksamen natürlichen Östrogen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Estriol und/oder mindestens einer Estriol freisetzenden Verbindung, wie Estriolester, Estriolether oder dergleichen.
2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine zu verabreichende Tagesdosis einen derartigen Gehalt

- 12 -

an Estriol und/oder mindestens einer Estriol freisetzenden Verbindung aufweist, daß im Blut der behandelten Person eine Estriolkonzentration von 50 bis 100 pg/ml einstellbar ist.

3. Mittel nach Anspruch 1 oder 2 zur oralen Applikation, gekennzeichnet durch mindestens eine Tagesdosis von (jeweils) zwei oder drei Tageseinheiten, die jeweils einen Gehalt an Estriol und/oder mindestens einer Estriol freisetzenden Verbindung von 2 bis 10 mg aufweisen.
4. Mittel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt einer Tageseinheit an Estriol und/oder mindestens einer Estriol freisetzenden Verbindung etwa 6 mg beträgt.
5. Mittel nach Anspruch 1 oder 2, bestehend aus einer Zubereitung zur perkutanen Applikation.
6. Mittel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung aus einem Alkohol-Wasser-Gel besteht.
7. Mittel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung aus einem Liposomenkonzentrat besteht.
8. Mittel nach Anspruch 1 oder 2, bestehend aus einer Zubereitung zur transdermalen Applikation.
9. Mittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung ein Hautpflaster aufweist, welches Estriol und/oder mindestens eine Estriol freisetzende Verbindung enthält.
- 10 Mittel nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Hautpflaster einen Lösungsvermittler aufweist.

- 13 -

11. Mittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Lösungsvermittler Ethanol ist.

12. Mittel nach einem der Ansprüche 8 bis 11, gekennzeichnet durch einen derartigen Gehalt der Zubereitung an Estriol und/oder mindestens einer Estriol freisetzenden Verbindung, daß täglich 50 bis 200 µg Estriol durch die Haut absorbiert werden.

13. Mittel nach Anspruch 1 oder 2, bestehend aus einer Zubereitung zur subkutanen Therapie, welche eine Anzahl einzeln unter die Haut implantierbarer Pellets aufweist.

14. Mittel nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt jedes Pellets an Estriol und/oder mindestens einer Estriol freisetzenden Verbindung 50 bis 100 mg beträgt.

15. Mittel nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Pellets einen Füllstoff wie z. B. Cholesterin aufweisen.

16. Mittel nach Anspruch 1 oder 2, bestehend aus einer Zubereitung zur intramuskulären Therapie.

17. Mittel nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung aus einer öligen Lösung von 10 bis 40 mg Estriol und/oder mindestens einer Estriol freisetzenden Verbindung besteht.

18. Mittel nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung aus einer wässrigen mikrokristallinen Suspension von Estriol und/oder mindestens einer Estriol freisetzenden Verbindung besteht.

- 14 -

19. Mittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem Androgen, wie Testosteron oder dergleichen.

20. Verfahren zum Herstellen eines hormonalen Mittels zur Prophylaxe und Behandlung arterieller Erkrankungen beim Mann, welches einen Gehalt an einem natürlichen schwach wirksamen Östrogen aufweist, insbesondere nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als natürliches Östrogen Estriol und/oder wenigstens eine Estriol freisetzende Verbindung verwendet wird.

21. Verwendung des Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 19 zur Prophylaxe und Behandlung arterieller Erkrankungen beim Mann.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern al Application No
PCT/DE 94/00418A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 5 A61K31/565

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,93 00058 (NOVEN PHARM. INC.) 7 January 1993	1,2, 8-12,20
Y	see the whole document ---	10,11,21
Y	EP,A,0 421 454 (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO.KG) 10 April 1991 see the whole document ---	10,11
X	DATABASE WPI Week 8037, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 80-65610C & SU,A,712 090 (MINSK MED INST ET AL.) 30 January 1980	1,2, 16-18,20
Y	see abstract ---	21
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 September 1994

Date of mailing of the international search report

16.09.94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Krautbauer, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No

PCT/DE 94/00418

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE,A,23 64 373 (DR. CARL HAHN GMBH) 10 July 1975	1,2,5,6, 20
Y	see page 11 ---	21
X	BUNDESVERBAND DER PHARM. IND., E.V. 'Rote Liste 1993' 1993, EDITIO CANTOR, AULENDORF, DE	1-4,20
Y	see no. 75054: Klimax-E ---	21
X	US,A,5 100 662 (L.E. BOLCSAK ET AL.) 31 March 1992	1,2,5,7, 20
Y	see the whole document ---	21
X	DATABASE WPI Week 9252, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 92-427154 & JP,A,4 321 623 (HISAMITSU PHARM CO LTD) 11 November 1992	1,2, 8-12,20
Y	see abstract ---	10,11,21
X	METABOLISM (UNITED STATES), OCT 1992, VOL. 41, NO. 10, PAGE(S) 1110-4, Rifici VA et al 'The inhibition of low-density lipoprotein oxidation by 17-beta estradiol.'	21
Y	see the whole document ---	21
Y	PROC. SOC. EXP. BIOL., vol.110, 1962, N.Y. pages 400 - 408 J. MARMORSTON ET AL. 'Clinical studies of long-term estrogen therapy in men with myocardial infarction' see the whole document ---	21
Y	US,A,4 210 644 (L.L. EWING ET AL.) 1 July 1980 see the whole document ---	13-15,19
Y	ATHEROSCLEROSIS (NETHERLANDS), AUG 1991, VOL. 89, NO. 2-3, PAGE(S) 175-82, MAZIERE C ET AL 'Estrogens inhibit copper and cell-mediated modification of low density lipoprotein.' see the whole document ---	21
Y	TOHO IGAKKAI ZASSHI, 1988, VOL. 34, PAGE(S) 516-22 SUGAMATA, MASAO ET AL 'An experimental study on the effect of estrogens on the development of atherosclerosis in chickens' see abstract ---	21
	--- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 94/00418

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CANCER (UNITED STATES), DEC 15 1987, VOL. 60, NO. 12, PAGE(S) 2873-81, LEMON HM 'Antimammary carcinogenic activity of 17-alpha-ethinyl estriol.'	1,2, 13-15,20
Y	see page 2874 ---	13-15,21
Y	J ATHEROSCLER RES (NETHERLANDS), NOV-DEC 1968, VOL. 8, NO. 6, PAGE(S) 869-84, MORSE WI ET AL 'infarction.' see the whole document ---	21
Y	J AMER MED ASS, vol.183, 1963 pages 632 - 638 J. STAMLER ET AL. 'Effectiveness of estrogens for therapy of myocardial infarction in middle-age man' see the whole document -----	19,21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 94/00418

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1-21
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Terms such as "an estriol-releasing compound", "estriol esters" and "estriol ethers" do not specify precisely which compounds are meant. The search was therefore limited to the substance explicitly mentioned in the claims and examples and to the general inventive concept.
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 94/00418

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9300058	07-01-93	AU-A- 2268992 CA-A- 2110914 EP-A- 0591432	25-01-93 07-01-93 13-04-94
EP-A-0421454	10-04-91	DE-A- 3933460 AU-B- 637637 AU-A- 6312890 CA-A- 2027053 JP-A- 3204811	18-04-91 03-06-93 11-04-91 07-04-91 06-09-91
DE-A-2364373	10-07-75	NONE	
US-A-5100662	31-03-92	EP-A- 0356339 JP-T- 4500203	28-02-90 16-01-92
US-A-4210644	01-07-80	NONE	

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 5 A61K31/565

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 5 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO,A,93 00058 (NOVEN PHARM. INC.) 7. Januar 1993	1,2, 8-12,20
Y	siehe das ganze Dokument	10,11,21
Y	EP,A,0 421 454 (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO.KG) 10. April 1991 siehe das ganze Dokument	10,11
X	DATABASE WPI Week 8037, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 80-65610C & SU,A,712 090 (MINSK MED INST ET AL.) 30. Januar 1980	1,2, 16-18,20
Y	siehe Zusammenfassung	21
-/--		

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. September 1994

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

16.09.94

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Krautbauer, B

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE,A,23 64 373 (DR. CARL HAHN GMBH) 10. Juli 1975	1,2,5,6, 20
Y	siehe Seite 11 ---	21
X	BUNDESVERBAND DER PHARM. IND., E.V. 'Rote Liste 1993'	1-4,20
Y	1993, EDITIO CANTOR, AULENDORF, DE siehe no. 75054: Klimax-E ---	21
X	US,A,5 100 662 (L.E. BOLCSAK ET AL.) 31. März 1992	1,2,5,7, 20
Y	siehe das ganze Dokument ---	21
X	DATABASE WPI Week 9252, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 92-427154 & JP,A,4 321 623 (HISAMITSU PHARM CO LTD) 11. November 1992	1,2, 8-12,20
Y	siehe Zusammenfassung ---	10,11,21
X	METABOLISM (UNITED STATES), OCT 1992, VOL. 41, NO. 10, PAGE(S) 1110-4, Rifici VA et al 'The inhibition of low-density lipoprotein oxidation by 17-beta estradiol.'	21
Y	siehe das ganze Dokument ---	21
Y	PROC. SOC. EXP. BIOL., Bd.110, 1962, N.Y. Seiten 400 - 408 J. MARMORSTON ET AL. 'Clinical studies of long-term estrogen therapy in men with myocardial infarction'	21
Y	siehe das ganze Dokument ---	13-15,19
Y	US,A,4 210 644 (L.L. EWING ET AL.) 1. Juli 1980 siehe das ganze Dokument ---	21
Y	ATHEROSCLEROSIS (NETHERLANDS), AUG 1991, VOL. 89, NO. 2-3, PAGE(S) 175-82, MAZIERE C ET AL 'Estrogens inhibit copper and cell-mediated modification of low density lipoprotein.'	21
Y	siehe das ganze Dokument ---	21
Y	TOHO IGAKKAI ZASSHI, 1988, VOL. 34, PAGE(S) 516-22 SUGAMATA, MASAO ET AL 'An experimental study on the effect of estrogens on the development of atherosclerosis in chickens'	21
	siehe Zusammenfassung ---	

-/--

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CANCER (UNITED STATES), DEC 15 1987, VOL. 60, NO. 12, PAGE(S) 2873-81, LEMON HM 'Antimammary carcinogenic activity of 17-alpha-ethinyl estriol.' siehe Seite 2874 ---	1,2, 13-15,20
Y	---	13-15,21
Y	J ATHEROSCLER RES (NETHERLANDS), NOV-DEC 1968, VOL. 8, NO. 6, PAGE(S) 869-84, MORSE WI ET AL 'infarction.' siehe das ganze Dokument ---	21
Y	J AMER MED ASS, Bd.183, 1963 Seiten 632 - 638 J. STAMLER ET AL. 'Effectiveness of estrogens for therapy of myocardial infarction in middle-age man' siehe das ganze Dokument -----	19,21

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
 weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-21
 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
 Begriffe wie "eine Estriol freisetzende Verbindung", "Estriolester", "Estriolether" verdeutlichen nicht präzise, welche spezifischen Verbindungen gemeint sind. Die Recherche beschränkte sich deshalb auf die in den Ansprüchen und Beispielen explizit genannte Substanz und auf das allgemeine erfinderische Konzept.
3. ☐ Ansprüche Nr.
 weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen enthalten:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 94/00418

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-9300058	07-01-93	AU-A- 2268992 CA-A- 2110914 EP-A- 0591432	25-01-93 07-01-93 13-04-94
EP-A-0421454	10-04-91	DE-A- 3933460 AU-B- 637637 AU-A- 6312890 CA-A- 2027053 JP-A- 3204811	18-04-91 03-06-93 11-04-91 07-04-91 06-09-91
DE-A-2364373	10-07-75	KEINE	
US-A-5100662	31-03-92	EP-A- 0356339 JP-T- 4500203	28-02-90 16-01-92
US-A-4210644	01-07-80	KEINE	